



Kovaltry®
(betaoctocogue)

Bayer S.A.
pó liofilizado para solução injetável

250 UI
500 UI
1000 UI
2000 UI
3000 UI



Kovaltry®
betaoctocogue

APRESENTAÇÕES

Para as apresentações de 250 UI, 500 UI e 1000 UI: Cartucho com 1 frasco-ampola com pó liofilizado para solução injetável + 1 seringa preenchida com 2,5 mL de diluente (água para injetáveis) + 1 adaptador para frasco-ampola + 1 equipo.

Para as apresentações de 2000 UI e 3000 UI: Cartucho com 1 frasco-ampola com pó liofilizado para solução injetável + 1 seringa preenchida com 5 mL de diluente (água para injetáveis) + 1 adaptador para frasco-ampola + 1 equipo.

VIA INTRAVENOSA (I.V.)
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: fator VIII de coagulação recombinante (betaoctocogue).

Cada frasco-ampola contém 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 UI de fator VIII de coagulação recombinante produzido por tecnologia de DNA recombinante. É um concentrado estéril, estável, purificado, não-pirogênico e seco. É produzido por células de rim de filhote de hamster (Baby Hamster Kidney - BHK) nas quais o gene do fator VIII humano foi introduzido.

A potência (UI) é determinada usando o ensaio cromogênico.

A atividade específica de Kovaltry® é de aproximadamente 4000 UI/mg de proteína.

Cada seringa preenchida com diluente contém: 2,5 mL de água para injetáveis (para as apresentações de 250 UI, 500 UI e 1000 UI) e 5 mL de água para injetáveis (para as apresentações de 2000 UI e 3000 UI).

Após reconstituição com água para injetáveis, cada mL do produto contém:

Kovaltry® 250 UI (Unidades Internacionais): 100 UI/mL de betaoctocogue.

Kovaltry® 500 UI (Unidades Internacionais): 200 UI/mL de betaoctocogue.

Kovaltry® 1000 UI (Unidades Internacionais): 400 UI/mL de betaoctocogue.

Kovaltry® 2000 UI (Unidades Internacionais): 400 UI/mL de betaoctocogue.

Kovaltry® 3000 UI (Unidades Internacionais): 600 UI/mL de betaoctocogue.

Excipientes: sacarose, histidina, glicina, cloreto de sódio, cloreto de cálcio e polissorbato 80.

Diluente: água para injetáveis.



INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Antes de iniciar o uso de um medicamento, é importante ler as informações contidas na bula, verificar o prazo de validade e a integridade da embalagem. Mantenha a bula do produto sempre em mãos para qualquer consulta que se faça necessária.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Kovaltry® é indicado para o tratamento e profilaxia de sangramento na hemofilia A em todas as idades, manejo perioperatório na hemofilia A em todas as idades, tratamento profilático para prevenir ou reduzir a frequência de episódios de sangramentos espontâneos em todas as idades.

Kovaltry® não contém fator de von Willebrand e não é indicado para doença de von Willebrand.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Kovaltry® fornece um meio de repor temporariamente o fator VIII de coagulação ausente para uma homeostase efetiva.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não use Kovaltry®:

- se você for alérgico (hipersensível) ao betaoctocogue (princípio ativo) ou a qualquer um dos outros ingredientes de Kovaltry®.
 - se você teve reações alérgicas à proteína de hamster ou camundongo
- Se você não tiver certeza sobre isso, pergunte ao seu médico.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

➤ Advertências e Precauções

Fale com seu médico antes de usar Kovaltry®:

- se você for alérgico à proteína de camundongo ou hamster.

Se você sentir aperto no peito, sensação de tontura, sensação de enjoo ou fadiga, ou sentir tontura ao ficar de pé, você pode estar apresentando uma rara reação alérgica súbita e grave (chamada reação anafilática) ao Kovaltry®. Se isso acontecer, interrompa o uso do produto imediatamente e procure orientação médica.

Seu médico pode realizar exames para garantir que sua dose atual de Kovaltry® forneça níveis adequados de fator VIII.

- se seu sangramento não estiver sendo controlado com sua dose usual de Kovaltry®, consulte o seu médico imediatamente. Você pode ter desenvolvido inibidores do fator VIII e seu médico pode realizar exames para confirmar isso. Inibidores do fator VIII são anticorpos no sangue que bloqueiam o fator VIII que você está usando, e isso o torna menos efetivo na prevenção e controle do sangramento.



- se você já desenvolveu previamente inibidores do fator VIII e você trocar de produtos de fator VIII, você pode estar em risco de seu inibidor retornar.

Se Kovaltry[®] for administrado por meio de dispositivos de acesso venoso central (CVADs, do inglês Central Venous Access Devices), as infecções relacionadas a cateter não podem ser excluídas. Estas infecções não estão relacionadas ao produto, mas ao dispositivo.

Fale com o seu médico se você foi informado que tem ou corre o risco de ter uma doença cardíaca.

➤ **Outros medicamentos e Kovaltry[®]**

Interações com outros medicamentos não são conhecidas. No entanto, informe seu médico ou farmacêutico se você estiver tomando ou tomou recentemente quaisquer outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem prescrição médica.

➤ **Gravidez e lactação**

Experiência relativa ao uso de Kovaltry[®] durante a gravidez e lactação não está disponível. Portanto, se você estiver grávida ou amamentando, consulte seu médico antes de usar este produto.

Este medicamento não deve ser utilizado em mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

➤ **Dirigindo veículos ou operando máquinas**

Não foram observados efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Mantenha este medicamento fora da vista e alcance das crianças.

Não congelar. Armazenar sob refrigeração (2°C a 8°C). Manter o frasco-ampola e a seringa preenchida na embalagem para proteger da luz.



Você pode armazenar o produto, quando mantido em sua embalagem, em temperatura até 25°C por até 12 meses ou em temperatura até 30°C por até 6 meses.

Se o produto for armazenado fora do refrigerador, adicione a data de sua retirada do refrigerador e anote a nova data de validade no cartucho e no frasco-ampola. A nova data de vencimento deve ser de 12 meses (25°C) ou 6 meses (30°C) a partir da data em que o produto foi retirado do refrigerador, ou a data de validade previamente descrita na embalagem, a que ocorrer mais cedo. Uma vez que o produto é retirado da refrigeração, ele não pode ser devolvido ao refrigerador.

A solução reconstituída deve ser usada imediatamente. Caso contrário, armazene em temperatura ambiente por até 3 horas. Este produto é para uso único. Qualquer solução não utilizada deve ser descartada.

Não utilize Kovaltry® fora do prazo de validade indicado nos rótulos e no cartucho do produto.

Não utilize Kovaltry® se você notar quaisquer partículas ou se a solução não estiver límpida.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após o preparo, administrar em até 3 horas.

➤ **Características organolépticas**

Pó liofilizado para solução injetável:

- branco a levemente amarelado (antes da reconstituição).
- líquido límpido e incolor (após reconstituição com água para injetáveis).

Diluyente (água para injetáveis):

- líquido límpido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

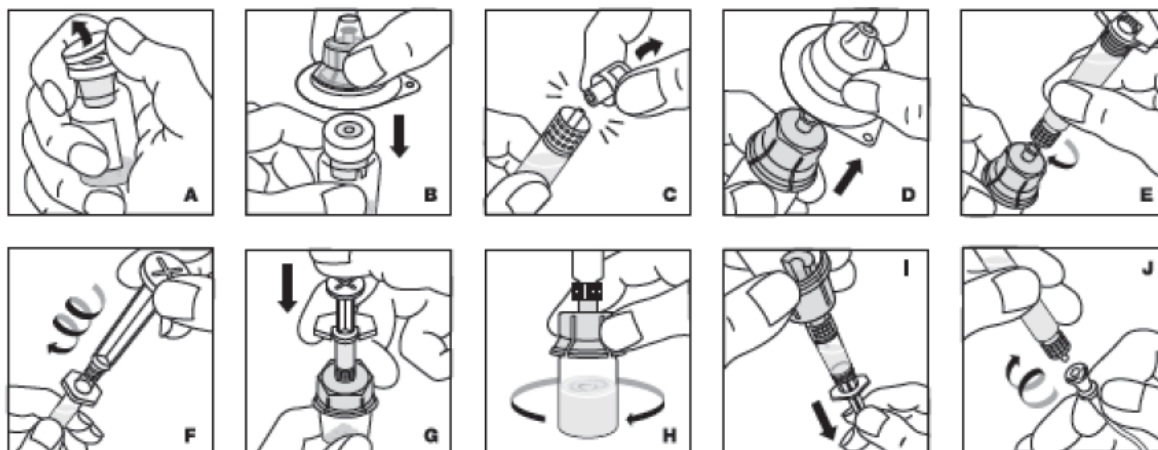
Kovaltry® é destinado para administração intravenosa.

Você deve usar condições assépticas (ou seja, limpas e livre de germes) durante a reconstituição e administração. Usar somente dispositivos médicos (adaptador para frasco-ampola, seringa preenchida contendo diluyente e equipo) para reconstituição e administração que são fornecidos em cada embalagem de Kovaltry®. Se a embalagem for

aberta ou danificada, não utilize esse dispositivo médico. Se os componentes não puderem ser utilizados, entre em contato com seu médico.

Kovaltry® não deve ser misturado com outras soluções para infusão. Siga rigorosamente as instruções dadas pelo seu médico e use as instruções abaixo como guia:

Reconstituição e administração para apresentação com adaptador para frasco-ampola



1. Lave bem as mãos com sabão e água morna.
2. Aqueça com suas mãos tanto o frasco fechado como a seringa até uma temperatura confortável (não exceda 37 ° C).
3. Remova o lacre protetor do frasco-ampola (Fig. A) e, então, limpe a tampa de borracha com um swab (cotonete / algodão) estéril (ou utilize um spray antisséptico).
4. Coloque o frasco-ampola com produto em uma superfície firme, não escorregadia. Retire a cobertura de papel da embalagem plástica do adaptador para frasco-ampola. Não remova o adaptador da embalagem plástica. Segurando a embalagem do adaptador, coloque-o sobre o frasco-ampola e pressione firmemente para baixo (Fig. B). O adaptador irá se acoplar sobre a tampa do frasco-ampola. Não remova a embalagem do adaptador nesta etapa.
5. Segurando a seringa pelo corpo, retire a tampa da ponta da seringa (Fig. C). Não toque a ponta da seringa com as mãos ou qualquer superfície. Coloque a seringa de lado para seu posterior uso.
6. Agora remova e descarte a embalagem do adaptador (Fig. D).
7. Conecte a seringa preenchida na parte rosqueada do adaptador para frasco-ampola girando no sentido horário (Fig. E).
8. Segure a seringa preenchida com água para injetáveis na vertical, segure o êmbolo de acordo com o diagrama e encaixe o êmbolo girando firmemente no sentido horário no fecho rosqueado. (Fig. F).
9. Injete o diluente empurrando lentamente o êmbolo para baixo (Fig. G).



10. Gire em círculo delicadamente o frasco-ampola até completa dissolução (Fig. H). Não agite o frasco. Assegure-se de que o pó esteja completamente dissolvido. Não use soluções que contenham partículas visíveis ou que estejam turvas.
11. Segure o frasco-ampola na extremidade acima do adaptador para frasco-ampola e da seringa (Fig. I). Encha a seringa puxando o êmbolo devagar e suavemente. Certifique-se de que todo o conteúdo do frasco-ampola é colocado dentro da seringa. **Remova o máximo de ar possível antes de remover a seringa do frasco-ampola, empurrando o ar lenta e cuidadosamente de volta para dentro do frasco-ampola.**
12. Aplique um torniquete.
13. Determine o ponto da injeção e o prepare assepticamente.
14. Puncione a veia e fixe o equipo com um curativo.
15. Segurando o êmbolo no lugar, remova a seringa do adaptador para frasco-ampola (o adaptador para frasco-ampola deve permanecer acoplado ao frasco-ampola). Conecte a seringa ao equipo, fornecido dentro do cartucho da embalagem de Kovaltry[®], e assegure-se que nenhum sangue entre na seringa (Fig. J).
16. Remova o torniquete.
17. Injete a solução por via intravenosa durante vários minutos, mantendo o olho na posição da agulha. A velocidade de administração deve ser baseada no conforto do paciente, mas não deve ser mais rápida que a taxa máxima de infusão de 2 mL/min.
18. Se a administração de uma dose adicional for requerida, use uma nova seringa preenchida com diluente com o produto reconstituído conforme descrito acima.
19. Se nenhuma dose adicional for requerida, remova o equipo e a seringa. Segure um pedaço de swab (cotonete / algodão) sobre o local de injeção com o braço estendido por aproximadamente 2 minutos. Finalmente, aplicar um pequeno curativo de pressão na ferida.

Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a presença de material particulado e alteração na cor antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem.

➤ **Dosagem**

O número de unidades de fator VIII administrado é expresso em Unidades Internacionais (UI), de acordo com o padrão atualmente vigente da Organização Mundial de Saúde (OMS) para produtos de fator VIII. A atividade de fator VIII no plasma é expressa em porcentagem (relativa ao plasma humano normal) ou em Unidades Internacionais (relativa ao Padrão Internacional para fator VIII plasmático). Uma Unidade Internacional (UI) de atividade de fator VIII é equivalente a essa quantidade de fator VIII em 1 mL de plasma humano normal. O cálculo da dose necessária de fator VIII é baseado na constatação empírica de que 1 (uma) Unidade Internacional (UI) de fator VIII por kg de peso corpóreo aumenta a atividade do fator VIII plasmático em 1,5% a 2,5% da atividade normal.



A dose e a duração da terapia de substituição para alcançar a hemostasia devem ser individualizadas de acordo com as necessidades do paciente (peso, gravidade da deficiência na função hemostática, local e extensão/gravidade do sangramento, nível de inibidores e nível de fator VIII desejado).

O efeito clínico do fator VIII é o elemento mais importante na avaliação da eficácia do tratamento. Pode ser necessário administrar mais Kovaltry® do que se estimava a fim de atingir resultados clínicos satisfatórios. Se a dose calculada não atingir os níveis esperados de fator VIII ou se o sangramento não for controlado após a administração da dose calculada, deve-se suspeitar da presença de inibidor circulante no paciente. Sua presença deve ser constatada e o nível do inibidor quantificado por exames laboratoriais apropriados. Quando um inibidor está presente, a dose requerida de Kovaltry® é extremamente variável e a dose pode somente ser determinada pela resposta clínica.

➤ **Tratamento de sangramento**

A quantidade de Kovaltry® e a frequência que você deve usá-lo dependem de muitos fatores tais como o seu peso, a gravidade da sua hemofilia, local do sangramento e quão sério ele é, se você possui inibidores e quão alto é o título de inibidor e o nível de fator VIII necessário.

O seu médico irá calcular a dose de Kovaltry® e com que frequência você deve usá-lo para obter o nível necessário de atividade do fator VIII no sangue. Ele poderá ajustar a quantidade de Kovaltry® a ser administrada e a frequência de administração de acordo com a sua necessidade. Em certas circunstâncias, quantidades maiores que as calculadas podem ser necessárias, especialmente para a dose inicial.

A dose necessária é determinada usando a seguinte fórmula:

Unidades requeridas = peso corpóreo (kg) x aumento do fator VIII desejado (% ou UI/dL)
x recíproco da recuperação observada

A dose individual usual é de 10-30 UI/kg de peso corpóreo. Doses mais altas são recomendadas para hemorragias maiores ou com risco para a vida.

A dose necessária para alcançar a hemostasia depende do tipo e da gravidade do episódio de sangramento.

Para pacientes com uma recuperação abaixo de 2 (que pode ocorrer, por exemplo, em crianças pequenas), doses maiores podem ser necessárias.



Tabela 11 - Orientação para controle e prevenção de episódios de sangramento em crianças e adultos:

Evento hemorrágico/Tipo de cirurgia	Nível do fator VIII necessário (UI/dL)	Frequência das doses (horas) / Duração do tratamento (dias)
Hemorragia leve (hemartrose precoce, sangramento muscular menor e sangramento oral)	20-40%	Repetir a cada 12 a 24 horas. Pelo menos 1 dia, até resolução do episódio de sangramento, conforme indicado pela dor resolvida ou cicatrização alcançada.
Hemorragia moderada a maior (hemartrose, sangramento muscular ou hematoma mais extensos)	30-60%	Repetir a infusão a cada 12 a 24 horas, por 3 a 4 dias ou mais até que a dor e a incapacidade aguda sejam resolvidas.
Hemorragia com risco para a vida	60-100%	Repetir a infusão a cada 8 a 24 horas até que o risco seja resolvido.
Cirurgia de pequeno porte (incluindo extrações dentárias)	30-60%	A cada 24 horas, pelo menos 1 dia, até que a cicatrização seja alcançada.
Cirurgia de grande porte	80-100% (pré e pós-operatório)	Repetir a dose a cada 8 a 24 horas até cicatrização adequada da ferida, e então manter tratamento por pelo menos mais 7 dias para manter a atividade do FVIII em 30 a 60% (UI/dL).

➤ **Prevenção de sangramento para pacientes adolescentes e adultos**

Se você estiver usando Kovaltry® para prevenir sangramento (profilaxia), seu médico irá calcular a dose para você. Para profilaxia em longo prazo contra sangramentos em pacientes com hemofilia A grave, as doses recomendadas são 20 a 40 UI de fator VIII por kg de peso corpóreo duas ou três vezes por semana. No entanto, em alguns casos, especialmente para pacientes mais jovens, intervalos de dose mais curtos ou doses maiores podem ser necessários.



➤ **Testes laboratoriais**

É fortemente recomendável que testes apropriados sejam realizados no seu plasma em intervalos adequados para garantir que níveis adequados de fator VIII sejam alcançados e mantidos. Para cirurgias de grande porte, em particular, deve ser realizado um monitoramento cuidadoso da terapia de reposição por meio de análise de coagulação.

➤ **Se o sangramento não for controlado**

Se o nível de fator VIII no seu plasma falhar em alcançar níveis esperados, ou se o sangramento não for controlado após uma dose aparentemente adequada, você pode ter desenvolvido inibidores do fator VIII. Isso deve ser verificado por um médico experiente.

Se você tiver a impressão de que o efeito do Kovaltry® está muito forte ou muito fraco, converse com o seu médico.

➤ **Pacientes com inibidores**

Se você foi informado pelo seu médico que você desenvolveu inibidores do fator VIII você pode precisar usar uma quantidade maior de Kovaltry® para controlar o sangramento. Se essa dose não controlar o seu sangramento o seu médico pode considerar te dar um produto adicional, concentrado de fator VIIa ou concentrado de complexo protrombínico (ativado). Esses tratamentos devem ser prescritos por médicos com experiência em cuidados de pacientes com hemofilia A. Converse com seu médico se você quiser mais informações sobre isso.

Não aumente a dose de Kovaltry® que você utiliza para controlar o sangramento sem consultar o seu médico.

➤ **Velocidade da administração**

Kovaltry® deve ser injetado por via intravenosa durante vários minutos. A taxa de administração deve ser determinada pelo nível de conforto do paciente.

➤ **Duração do tratamento**

O seu médico dirá a você com que frequência e com quais intervalos Kovaltry® deve ser administrado.

Geralmente, a terapia de reposição com Kovaltry® é um tratamento por toda a vida.

➤ **Informações adicionais para populações especiais**

- Pacientes pediátricos

Kovaltry® é apropriado para o uso em pacientes pediátricos. Estudos de segurança e eficácia foram realizados com crianças entre 0 a 12 anos. As doses profiláticas recomendadas são de 20 a 50 UI/kg duas vezes por semana, três vezes por semana ou em



dias alternados, de acordo com as necessidades individuais. Para pacientes pediátricos acima de 12 anos de idade a dose recomendada é a mesma que aquela para adultos.

- Pacientes geriátricos

Os estudos clínicos não incluíram pacientes com 65 anos de idade ou mais para que fosse possível determinar se respondem de maneira diferente que os pacientes mais jovens. Entretanto, a experiência clínica com outros produtos de fator VIII não identificaram diferenças entre os pacientes idosos e mais jovens. Assim como para qualquer paciente que receba fator VIII de coagulação recombinante (rFVIII), a seleção de dose para um paciente idoso deve ser individualizada.

- Pacientes com insuficiência hepática

O ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática não foi estudado nos estudos clínicos.

- Pacientes com insuficiência renal

O ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal não foi estudado nos estudos clínicos.

- Gênero

Não há dados disponíveis para mulheres, como a hemofilia raramente ocorre em mulheres, mulheres não foram incluídas nos estudos clínicos.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Prossiga com a sua próxima dose imediatamente e continue em intervalos regulares, conforme recomendado pelo seu médico.

Não tome uma dose dobrada para compensar a dose esquecida.

Não descontinue o uso de Kovaltry® sem consultar seu médico.

Se você tiver quaisquer outras questões sobre o uso deste medicamento, pergunte a seu médico ou farmacêutico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.



8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todo medicamento, Kovaltry® pode causar reações adversas, embora nem todo mundo as manifeste.

Se qualquer uma das reações adversas se agravar, ou se você notar qualquer reação adversa não listada nessa bula, informe seu médico ou farmacêutico.

Para pacientes que receberam tratamento anterior com Fator VIII (mais de 150 dias de tratamento) é possível haver desenvolvimento de anticorpos inibidores (ver item 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?) com frequência incomum (afeta 1 a 10 em 1000 pacientes que utilizam este medicamento). Se isso acontecer, seu medicamento poderá não funcionar corretamente e você poderá sofrer sangramento persistente. Se isso acontecer, você deve entrar em contato com seu médico imediatamente.

Reação comum (afeta 1 a 10 em 100 pacientes que utilizam este medicamento):

- Dor de estômago
- Desconforto no estômago
- Indigestão
- Febre
- Reações no local da injeção do medicamento
- Dor de cabeça
- Tontura
- Dificuldade em adormecer
- Coceira
- Erupção cutânea (rash)
- Urticária

Reação incomum (afeta 1 a 10 em 1000 pacientes que utilizam este medicamento):

- Reações de hipersensibilidade, incluindo reações alérgicas súbitas e graves (choque anafilático, por exemplo, aperto no peito/sensação geral de indisposição, tonturas e náuseas e pressão sanguínea levemente reduzida, o que pode fazer com que se sinta fraco ao se levantar)
- Disgeusia (paladar alterado)
- Rubor (vermelhidão do rosto)
- Linfonodos aumentados
- Palpitações cardíacas
- Batimentos cardíacos acelerados
- Desconforto no peito
- Dermatite alérgica
- Inibidor (anticorpos)



Para crianças não tratadas previamente ou minimamente tratadas (menos de 3 dias de tratamento) com produtos de Fator VIII:

Reação muito comum (afeta mais de 1 em cada 10 pacientes)

- Inibidor (anticorpos) pode se formar muito comumente (mais de 1 em 10 pacientes). Inibidores de Fator VIII são anticorpos no sangue que podem impedir o correto funcionamento do fator VIII que você está usando. Consulte o seu médico para se certificar de que sua criança é monitorada cuidadosamente com análises de sangue para o desenvolvimento de inibidores do fator VIII.
- Febre

➤ **Descrição das reações adversas selecionadas**

- Imunogenicidade

A imunogenicidade de Kovaltry® foi avaliada em pacientes previamente tratados (PTPs) e pacientes não tratados previamente/pacientes minimamente tratados (PUPs/MTPs). Durante os estudos clínicos com Kovaltry® em aproximadamente 200 pacientes pediátricos e adultos diagnosticados com hemofilia A grave (FVIII < 1%) com exposição prévia à concentrados do fator VIII ≥ 50 dias de exposição (DE), um caso de inibidor de título transitório (pico do título: 1,0 Unidades Bethesda [UB]/mL) ocorreu em um PTP de 13 anos de idade após 549 DEs concomitantes com uma infecção aguda e anticorpos anticardiolipina IgG positivos. A recuperação do Fator VIII foi normal (2,7 UI/dL por UI/kg).

Em estudo clínico que incluiu pacientes não tratados previamente (PUPs) e pacientes minimamente tratados (MTPs) (definido como tendo até < 3 dias de exposição [Des] para um produto de fator VIII no momento do recrutamento), inibidores de Fator VIII foram detectados em 23 de 42 pacientes com uma mediana (intervalo) de 9 (4 - 42) DEs no momento do primeiro teste positivo de inibidor. Destes, 6 pacientes tiveram inibidores de baixo título ($\leq 5,0$ Unidades Bethesda [UB]) e 17 pacientes tiveram inibidores de alto título ($> 5,0$ Unidades Bethesda [UB]). Em pacientes que desenvolveram altos títulos de inibidores, mutações de alto risco para o desenvolvimento de inibidores foram identificadas em 12 dos 14 pacientes com dados de mutação de FVIII disponíveis.

➤ **Informações adicionais para populações especiais**

- Pacientes pediátricos

Em estudos clínicos com 51 pacientes pediátricos previamente tratados (PTPs), a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças são semelhantes às aquelas em adultos.

No estudo clínico de 43 pacientes pediátricos PUPs/MTPs, a reação adversa mais frequentemente reportada foi inibidor de Fator VIII.

Atenção: Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem



ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Não foram reportados sintomas de sobredose com fator VIII de coagulação recombinante. Se você utilizou uma dose maior de Kovaltry® do que deveria, informe seu médico.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7056.0121

Produzido por:

Bayer Healthcare LLC

Berkeley - EUA

Importado e Registrado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100

04779-900 - Socorro - São Paulo - SP

C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

SAC 0800 7021241

sac@bayer.com

Uso restrito a estabelecimentos de saúde

Venda sob prescrição

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/12/2025.



1225-VV-LAB-116276-CCDS5



Bula Paciente - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/12/2023	NA	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/12/2023	NA	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/12/2023	Não aplicável	VP / VPS	250 UI 500 UI 1000 UI 2000 UI 3000 UI
22/12/2025	NA	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/12/2025	NA	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/12/2025	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: 5. Advertências e Precauções	VP / VPS	250 UI 500 UI 1000 UI 2000 UI 3000 UI